Aus dem Institut für
Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin
an der Medizinischen Fakultät Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. H. T. Brüster

DER ANGEBORENE FAKTOR XIII-MANGEL: EINE FALLSTUDIE IM VERGLEICH ZUR WELTLITERATUR

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
CHIA-YU CHAO

1984

UNIV.
LEIDEN
NED.

Aus dem Institut für
Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin
an der Medizinischen Fakultät Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. H. T. Brüster

DER ANGEBORENE FAKTOR XIII-MANGEL: EINE FALLSTUDIE IM VERGLEICH ZUR WELTLITERATUR

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

CHIA-YU CHAO

1984

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:Prof.Dr. A. Hopf

Referent
gez.:Prof.Dr.H. Trobisch

Korreferent
gez.:Prof.Dr.R. Terinde

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	
1.1.	Überblick und Geschichte des Faktors XIII	1
1.2.	Struktur, Eigenschaften und Wirkungsmechanismus des Faktors XIII	4
1.3.	Ziel der vorliegenden Dissertation	8
2.	Material und Methoden	
a)	Antiserum-Hemmtest (nach Bohn u. Haupt)	9
b)	Eindimensionale Immunelektrophorese nach Laurell	11
3.	Ergebnisse	
3.1.	Vorgeschichte der Patientin Da. Me. bis 1976	13
3.2.	Familienvorgeschichte	15
3.3.	Stammbaum und Ergebnisse der Faktor XIII A/S-Bestimmungen	15
3.4.	Effekt der Dauersubstitution bei Patientin Da. Me. für die Jahre 1979/80, klinischer Bericht	21
3.5.	Schwangerschaftsgeschichte und Entbindung (sectio caesarea)	22
4.	Diskussion	
4.1.	Erbgang des Faktor XIII-Mangels, unsere Sippe	23
4.2.	Die individuelle Entwicklung der Faktor XIII-Homozygoten-Symptomatik und klinische Charakteristika sowie biochemische Ursachen	25
4.3.	Besserung der Lebenserwartung seit Einführung der Faktor XIII-Substitution	27
4.4.	Schwangerschaft und Aborte bei Homozygoten	28
5.	Zusammenfassung	30
6.	Literatur	32

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

1. EINLEITUNG

1.1. Überblick und Geschichte des Faktors XIII

Die Blutgerinnung ist ein sehr komplizierter Vorgang, an dem 12 gerinnungsfördernde Faktoren beteiligt sind. Der fibrinstabilisierende Faktor (Faktor XIII) ist einer dieser Faktoren. Seine Funktion ist die Stabilisierung des Fibringerinnsels. Dabei wird das weiche, dehnbare, lösliche Fibrin durch Quervernetzung (crosslinking) unter Bildung von Isopeptidbildung (Transglutaminierung) in das zähe, elastische, unlösliche Fibrin umgewandelt. Der Faktor XIII ist ein ß2-Glykoprotein, das im Plasma in inaktiver Form (Zymogen) auftritt. Er wird durch Thrombin in Anwesenheit von Ca^{++} aktiviert.

Vor etwa 6o Jahren zeigten Barkan und Gaspar im Jahre 1923, daß das in Abwesenheit von Ca-Ionen entstandene Gerinnsel in schwach alkalischer Lösung (o,oo5 N NaOH) löslich ist. Dagegen ist das in Anwesenheit von Ca-Ionen entstandene Fibrin unlöslich in schwacher NaOH-Lösung.(8) Im Jahre 1933 zeigten Tillett und Garner, daß das Ca^{++}-Gerinnsel eine erhöhte Resistenz gegen Fibrinolysin hat.(64) Mellanby und Pratt meinten, daß das Ca^{++}-Gerinnsel

viel mehr "tensile strength" als das ohne Ca++ entstandene Gerinnsel habe.(58) 1944 zeigte Robbins, daß nicht nur Ca-Ionen, sondern auch ein Serumfaktor für die Entstehung des in schwache Säure oder alkalische Lösung unlöslichen Gerinnsels notwendig sei.(62)

Fibrinogen + Thrombin ⟶ T-Fibrin

T-Fibrin + Ca^{++} + Serum-Faktor ⟶ Ca-Fibrin.

Abb.1: Schema der unlöslichen Fibrinentstehung (Robbins, 1944) "T-Fibrin"= lösliches Fibrin "Ca-Fibrin"= unlösliches Fibrin.

Laki und Lorand fanden im Jahre 1948, daß zwei Komponenten zusammen für die Unlöslichkeit des Fibringerinnsels in 5 Mol/l Harnstofflösung erforderlich sind: Ca-Ionen und ein thermolabiler Serum-Faktor.(45) Dieser von Robbins sowie Laki und Lorand vermutete "Serum-Faktor" ist mit dem fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor XIII) identisch.

Loewy und Edsall wiesen im Jahre 1954 nach, daß das Plasma viel mehr Faktor XIII als Serum enthält; und daß die Entstehung des unlöslichen Fibrins eine "sulfhydryl-"abhängige Reaktion

sei.(47) Buluk et al. demonstrierten 1961, daß der fibrinstabilisierende Faktor sich im Plasma als ein Proenzym findet und durch Thrombin aktiviert wird.(2o) Später wurde festgestellt, daß die Formation des unlöslichen Fibrins eine "Transamidations"-Reaktion ist, wobei Ammoniak freigesetzt wird.(48,54) Dolittle und Fuller fanden 1966, daß der "epsilon-Amin"-Rest vom Lysin an der Quervernetzung (crosslinking) beteiligt ist.(33a) Pisano et al. demonstrierten 1968, daß die chemische Bindung während der Entstehung des unlöslichen Fibrins eine "gamma-glutamyl-epsilon-lysin"-Bindung ist.(61) Loewy fand, daß die Umwandlung von löslichem zu unlöslichem Fibrin chemisch eine "Transglutaminations"-Reaktion ist. Die Fibrinmonomere in dieser Reaktion verknüpfen sich durch einen Prozeß, bei dem die Epsilon-Aminogruppen von Lysylresten als Donatoren und die Amidgruppen von Glutaminresten als Akzeptoren benutzt werden, wobei Ammoniak freigesetzt wird.(67) Deswegen nennen wir den aktivierten Faktor XIII heute auch "Transglutaminase" oder "Isotranspeptidase". Der Faktor XIII kommt sowohl im Plasma als auch in den Thrombozyten des Menschen vor; beide Faktoren

sind an der normalen Gerinnung, d.h. der Fibrinstabilisierung des Blutes beteiligt. Außerdem wurden fibrinstabilisierende Faktoren auch in der Aorta (1o), in der Haut (38) und in der Plazenta (14) nachgewiesen.

Bedingt durch persönliche Animositäten gegen Laki und Lorand sowie durch einen jahrelangen Streit über die Existenz des Enzyms wurde der fibrinstabilisierende Faktor (FSF) offiziell als Faktor XIII erst 1963 unter die Gerinnungsfaktoren von dem "International Commitee on Haemostasis and Thrombosis" eingereiht.

Lorand meint, daß sekundäre Interaktionen z.B.: hydrophobische, ionische und/oder Wasserstoff-Bindungen die Quervernetzungen noch mehr stabilisieren. Der angeborene Faktor XIII-Mangel wurde erstmalig von Duckert 196o bei einem Patienten mit schwerer Blutungsneigung beschrieben.(22) Bis heute wurden in der Literatur von über zweihundert Fällen mit kongenitalem Faktor XIII-Mangel in der ganzen Welt berichtet.

1.2. Struktur, Eigenschaften und Wirkungsmechanismus des Faktors XIII:

Der Plasma Faktor XIII, ein ß2-Glykoprotein, besteht aus zwei verschiedenen Untereinheiten: Untereinheit (Subunit) A und Untereinheit (Subunit) S. Die Untereinheit A enthält das aktive Zentrum und ist der

eigentlich wirksame Teil des Plasma-Faktor-XIII-Moleküls. Die Antigendeterminanten dieser Untereinheit stimmen vollkommen mit denen des aus Thrombozyten und Plazenten isolierten Faktors überein. (13) (14) (15) Die Untereinheit A ist instabil und wird in 5M Harnstoff oder in 1N Propionsäure denaturiert und inaktiviert. Sie besitzt ein Molekulargewicht von etwa 8o.ooo.(63) Die Untereinheit S (Schutzprotein) des Faktor XIII-Moleküls besitzt keine fibrinstabilisierende Aktivität, sie dient der Stabilisierung und dem Transport des fibrinstabilisierenden Faktors im Plasma und wird deswegen auch FSF-binding-globulin genannt. Die Untereinheit S ist im Gegensatz zu A in 5M Harnstoff stabil; die physikalisch-chemischen Eigenschaften und die immunologische Reaktivität von S bleiben im Harnstoff erhalten. Die Untereinheit S hat ein Molekulargewicht von 18o.ooo und enthält 8,5 % Kohlenhydrate. Im Plasma Faktor XIII-Molekül sind die beiden Untereinheiten A und S im Verhältnis 2 : 1 vereinigt, seine Formel ist A_2S. Durch Summierung der Molekulargewichte von A und S ergibt sich für den Plasma-Faktor XIII ein Molekulargewicht von 34o.ooo.(17)

UNIV. LEIDEN BIBL.

Nun möchte ich kurz über den Wirkungsmechanismus berichten. Die Blutgerinnung kann in drei Hauptphasen eingeteilt werden:
Die erste Hauptphase der Gerinnung ist die Bildung von Thrombin aus Prothrombin unter der Einwirkung des exogenen und/oder endogenen Gerinnungssystems. (Abb. 2)

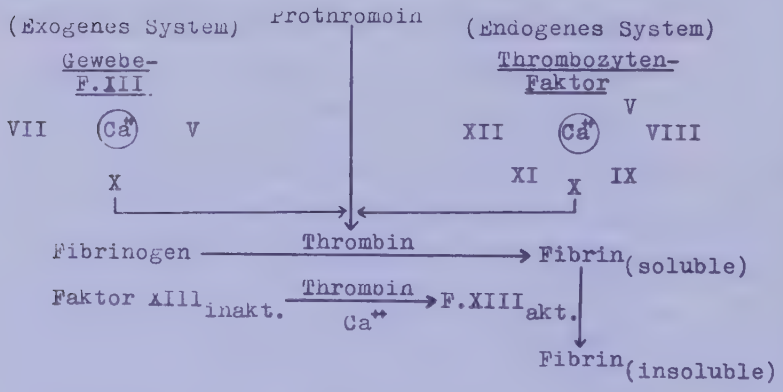


Abb. 2: vereinfachtes Schema der Blutgerinnung

Das Thrombin wandelt daraufhin in der zweiten Hauptphase das Fibrinogen in lösliches Fibrin um. Hierbei werden von den Fibrinogenmolekülen die Thrombinfibrinopeptide A und B durch Thrombin abgespalten. Nun erfolgt eine Aggregation der gebildeten Fibrinmonomere zu einem Doppelstrang. Je zwei Doppelstränge lagern sich dann endgültig zur Fibrinfibrille zusammen.

In diesem Gerinnsel sind die Fibrinmonomere antiparallel angeordnet, sodaß freie ε-lysyl-Reste auf freie γ-glutamyl-Reste zu stehen kommen. Anschließend folgt die dritte und letzte Phase: die "Fibrinstabilisierung" unter der Einwirkung des aktivierten Faktors XIII. Dieses durch Thrombin aktivierte Enzym katalysiert die Quervernetzung ("Crosslinking") des Fibrins zwischen den Fibrinmonomeren durch die "Transglutaminierung". In dieser Reaktion werden die Fibrinmonomere unter Abspaltung von Ammoniak zwischen der ε-Amino-lysyl-Gruppe des einen und einer γ-Carboxyl-amyl-glutamyl-Gruppe des anderen Fibrinmoleküls durch eine Isopeptidbindung verknüpft. Zuerst werden die γ-Ketten der Fibrinmonomere vernetzt. Hierbei entsteht eine intramolekulare Stabilisierung, während die intermolekulare Vernetzung durch Polymerisation der α-Ketten erfolgt.

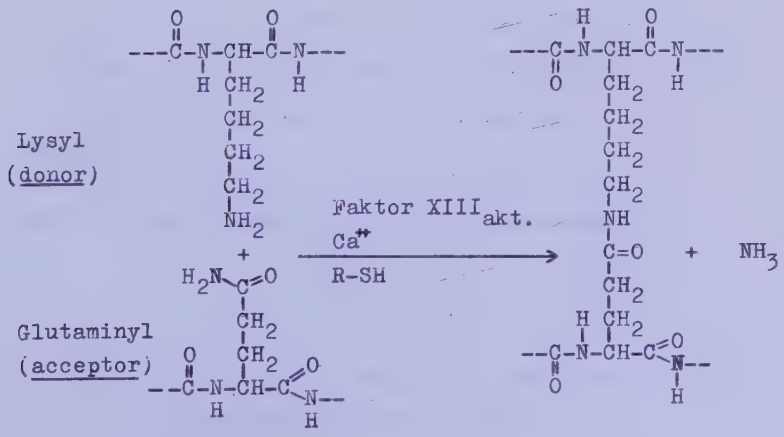


Abb. 3: Schema der Transglutaminationsreaktion

Hierdurch entsteht ein stabiles, dreidimensionales, in 5M Harnstoff unlösliches Fibrinmaschenwerk als Schlußstein der Gerinnung.

1.3. In der vorliegenden Dissertation sollte folgenden Fragenkomplexen nachgegangen werden:

a) Studie eines angeborenen Faktor XIII-Mangels anhand eines eigenen Falles im Vergleich zu den Berichten aus der Literatur über die Symptomatik und andere klinische Charakteristika.

b) Bericht über eine Schwangerschaft der Patientin und Verhalten des Faktors XIII während der Entbindung durch sectio caesarea unter Faktor XIII-Substitution.

c) Untersuchung der Familienangehörigen der Patientin, die an totalem angeborenem Faktor XIII-Mangel leiden, um heterozygote Erbanlageträger herauszufinden und den Erbgang darzustellen. Hierzu sollte die Bestimmung des Faktors XIII mit zwei Methoden durchgeführt werden.

   i) Antiserum-Hemmtest (nach Bohn u. Haupt)

   ii) Elektroimmunassay (nach Laurell)

d) Therapeutische und prophylaktische Maßnahmen bei Patienten mit totalem kongenitalem Faktor XIII-Mangel.

2. Material und Methoden:

a) Antiserum-Hemmtest (nach Bohn und Haupt) (11):

1. Material:

1) Anti-Faktor-XIII-Untereinheit A-Serum vom Kaninchen, stabilisiert.

2) Calciumchloridlösung 0,05 Mol/l.

3) Test-Thrombin: 3o IU/ml

4) Aprotinin: Polyvalenter Proteinaseinhibitor zur Fibrinolysehemmung in vitro.

5) Monochloressigsäurekonzentrat: 2o ml (entspricht 5 g Monochloressigsäure).

2. Methodik:

1) Patientenplasma: 9 ml Blut werden mit 1 ml Citratpuffer (0,1 mol/l) vermischt. 0,1 ml des polyvalenten Proteinaseinhibitors werden in einem Zentrifugenröhrchen vorgelegt, das dekalzifizierte Blut hinzugegeben und durch Kippen des Röhrchens gemischt. Die zellulären Bestandteile werden durch lo Min. lange Zentrifugation bei 3000 Upm (ca. 1500 x g) vom Plasma abgetrennt.

2) Zubereitung der Reagenzien:

1. Ansetzen der Anti-Faktor XIII-Serum-Verdünnungsreihe

1:8	1:1o	1:14	1:2o	1:25	1:33	1:5o	1:1oo
12o%	1oo%	7o%	5o%	4o%	3o%	2o%	1o%

2. Herstellung der $CaCl_2$-Gebrauchslösung (0,05 mol/l): 2 ml Calciumchlorid-Stammlösung in einem 2o ml-

Meßkolben mit dest. Wasser auf 2o ml auffüllen.

3. Herstellung einer Thrombin-Calciumchlorid-Lösung:
   Inhalt einer Abfüllung Test-Thrombin mit 3,5 ml Calcium-Chlorid-Gebrauchslösung (0,05 mol/l) auflösen.
4. Herstellung einer 1%igen Monochloressigsäure-Lösung:
   Inhalt einer Flasche (5g) Monochloressigsäure-Konzentrat in einem Meßkolben mit dest. Wasser auf 5oo ml auffüllen.

3) Durchführung der Bestimmung:

Verdünnungs-faktor	1:8	1:1o	1:14	1:2o	1:25	1:33	1:5o	1:1oo
Anti-Faktor-XIII-Serum(ml)	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1	o,1
Physiol.-Koch-salzlösung(ml)	o,7	o,9	1,3	1,9	2,4	3,2	4,9	9,9
% d. Norm	12o	1oo	7o	5o	4o	3o	2o	1o

In 8 Röhrchen pipettiert man: (wie oben)
je 0,1 ml der einzelnen Anti-Faktor XIII-Serum-Verdünnungen und je 0,2 ml Plasma.
Der Ansatz wird gemischt und bleibt 3o Min. bei Raumtemperatur (2o-25°C) stehen.
In jedes Röhrchen werden jetzt je 0,1 ml Thrombin-calciumchloridlösung gegeben und gut gemischt.

Zur vollständigen Gerinnselbildung bleibt der Ansatz 6o Min. bei Raumtemperatur stehen. Nun werden in jedes Röhrchen 3 ml der 1%igen Monochloressigsäure-Lösung pipettiert. Die Röhrchen werden mit Gummistopfen verschlossen.
Sofort und nach jeweils lo Min. die Röhrchen 2 mal vorsichtig kippen, so daß die Gerinnsel von der Monochloressigsäure umspült werden. Nach 9o Min. wird diejenige Verdünnungsstufe des Anti-Faktor XIII-Serums ermittelt, bei der sich das Gerinnsel noch gelöst hat.

b) Eindimensionale Immunelektrophorese nach Laurell: (46)

1) Barbital-Pufferlösung: 1,86 g EDTA, 55,5 g Na-Diäthylbarbiturat, 14,86 g Diäthylbarbitursäure in 5 l dest. Wasser lösen.
2) 1,5 g Agarose in loo ml Barbital-Puffer erhitzen bis sie klar gelöst ist, bei 52°C bis zum Gebrauch lagern.
3) Gelkassette: 2 Platten gut gereinigt mit U-Rahmen und Klammern zur Kassette montieren. Der Abstand zwischen den Platten beträgt 2 mm.
4) Anti-Serum-Agarosemischung:
   a) Anti-F-XIII-A-Serum (Behringwerke) 0,25%ig
   b) Anti-F-XIII-S-Serum (Behringwerke) 0,5 %ig
   } in 52°C heißem Gel lösen, gut mischen und Kassette füllen.
5) Abkühlen bis das Gel erstarrt ist, dann die obere Platte wegnehmen.

6) Löcher mit einem Durchmesser von 3 mm stanzen: Gelplatte in Elektrophorese-Kammer (Temp. 16°C) einsetzen.

7) In jedes Loch 5 µl Probe pipettieren.

8) Der Kontakt zwischen Gel und Pufferlösung in der Kammer wird durch Filterpapierstreifen hergestellt.

9) Die Feldstärke wird auf 2 Volt/cm eingestellt und die Elektrophorese über 18 Stunden laufen gelassen.

10) Nach Beendigung des Laufes die Gelplatte vorsichtig mit Filterpapier abdecken und unter einem Warmluftstrom trocknen. Danach wird das trockene Gel erst in 0,15 mol Kochsalzlösung und dann in dest. Wasser gespült. Erneutes Trocknen des Gels

11) Färbung in einer aethanolischen-essigsauren Coomassie Blue R Lösung für 3o Min.

12) Zweimal in Entfärbungslösung:(Essigsaure Aethanol-lösung) bis die ungebundene Farbe entfernt ist. Anschließend das Gel in absolutem Äthanol für 1-2 Min. tauchen, dann an der Luft trocknen.

3. Ergebnisse

3.1. Vorgeschichte der Patientin:

Frau Da.Me., geboren am 19.2.1954,

-erlitt 14 Tage nach Geburt eine Nabelblutung. Diese wurde durch Verätzung und Umstechung des blutenden Gefäßes gestillt. Eine Transfusion war erforderlich.

-Im Alter von drei bis vier Jahren fielen im Kindergarten gehäuft blaue Flecke dem Kind auf.

-Mit sieben Jahren stößt sie sich in der Schule am Kopf und es tritt anschließend ein großes Hämatom über der gesamten li. Gesichtshälfte auf.

-Etwa im gleichen Alter werden zwei Milchzähne gezogen: es kommt zwei Tage lang zu sehr starken Nachblutungen, die den Wechsel von Druckverbänden notwendig machen.

-Mit 12 Jahren Skiunfall mit starkem Hämatom im Bereich des li. Kniegelenkes, chirurgische Ausräumung war erforderlich.

-Mit 13 Jahren tritt die Menarche ein, die Blutungen sind normal stark.

-Mit 15 Jahren Appendektomie, eine Nacht nach der Operation kam es zur Durchblutung des Verbandes,

Transfusionen waren erforderlich, verzögerte Wundheilung.

-197o Zahnextraktion mit Einlegen einer Bluterschiene.

-Feb. 1972 nach starker uteriner Spontanblutung (kein Abort) Abrasio erforderlich.

-Herbst 1972 Nierenblutung li.

- 1973 Diagnose eines "Morbus von Willebrand/Jürgens" im Institut für Blutgerinnung der Universität Düsseldorf.

-1974 erste Fehlgeburt.

-Dez. 1974 Portio-Amputation und wegen des großen Blutverlustes war eine Transfusion anschließend erforderlich.

-April 1975 zweite Fehlgeburt.

-Frühjahr 1976, Verdacht auf Bauchhöhlenschwangerschaft und Entfernung einer Zyste des re. Ovars mit anschließender Transfusion, Hämatom im Narbenbereich, schlechte Wundheilung.

-Juli 1976 Schmerzen im li. Hüftbereich, Hämatom im li. Gesäßbereich.

-12.9.1976 plötzlich Spontanblutung im linken Oberschenkel.

14.9.1976 in Uni-Klinik Düsseldorf vorgestellt, bei einem jetzt von Dr. Trobisch durchgeführten Gerinnungsstatus findet sich ein schwerer Faktor XIII-Mangel von < lo % der Norm.

3.2. Familienvorgeschichte:

Ein Bruder der Patientin ist 1968 im Alter von 8 Jahren an einer Hirnblutung (bedingt durch angeborenem Faktor XIII-Mangel ?) gestorben.

3.3. Stammbaum und Ergebnisse der Faktor XIII A/S-Bestimmungen:

3.3.1. Ergebnis des Antiserum-Testes (nach Bohn u. Haupt):

Familienangehörige	Faktor-XIII-Aktivität
1. Kl.Mü.	1oo %
2. An.Mü.	12o %
3. Br. He.	1oo %
4. Jo.Mü.	1oo %
5. Si.Ba.	1oo %
6. Ur.An.	12o %
7. Do.Ta.	12o %
8. Ch.Me.	1oo %
9. So.Mü.	1oo %

3.3.2. Ergebnis von Immunelektrophorese (nach Laurell):

	Untereinheit A	Untereinheit S	Quotient S/A
1. Kl.Mü.	55 %	65 %	1,18
2. An.Mü.	115 %	96 %	0,83
3. Br.He.	55 %	7o %	1,27
4. Jo.Mü.	5o %	55 %	1,1o
5. Ge.Mü.	< 5o %	65 %	1,3o

	Untereinheit A	Untereinheit S	Quotient S/A
6. Ur.An.	loo %	9o %	0,9o
7. Do.Ta.	loo %	14o %	1,4o
8. Ch.Me.	48 %	39 %	0,81
9. Si.Ba.	loo %	8o %	0,8o
lo. So.Mü.	55 %	47 %	0,85
11. Da.Me.	--	32 %	--

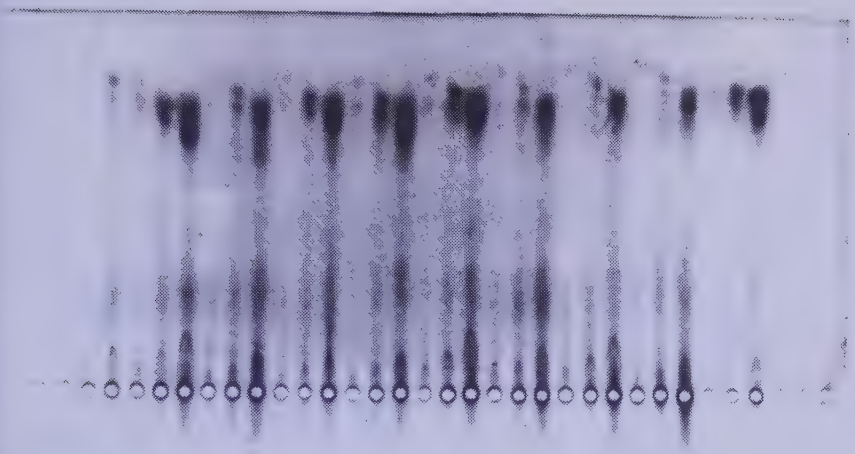
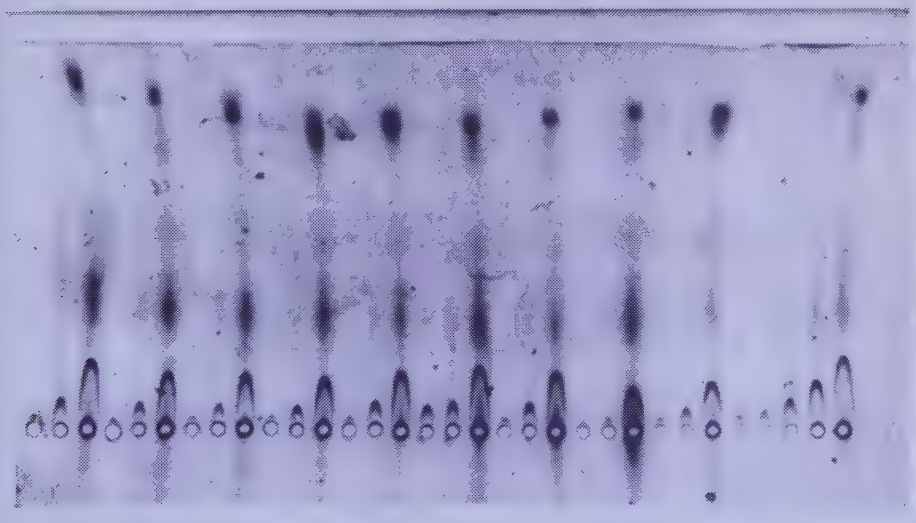


Abb. 4: Darstellung der Untereinheit A des Faktors XIII mit der eindimensionalen Immunelektrophorese nach Laurell.



Faktor XIII-S (Anti-Serum o,5 %)

Abb. 5: Darstellung der Untereinheit S des Faktors XIII mit der eindimensionalen Immunelektrophorese nach Laurell.

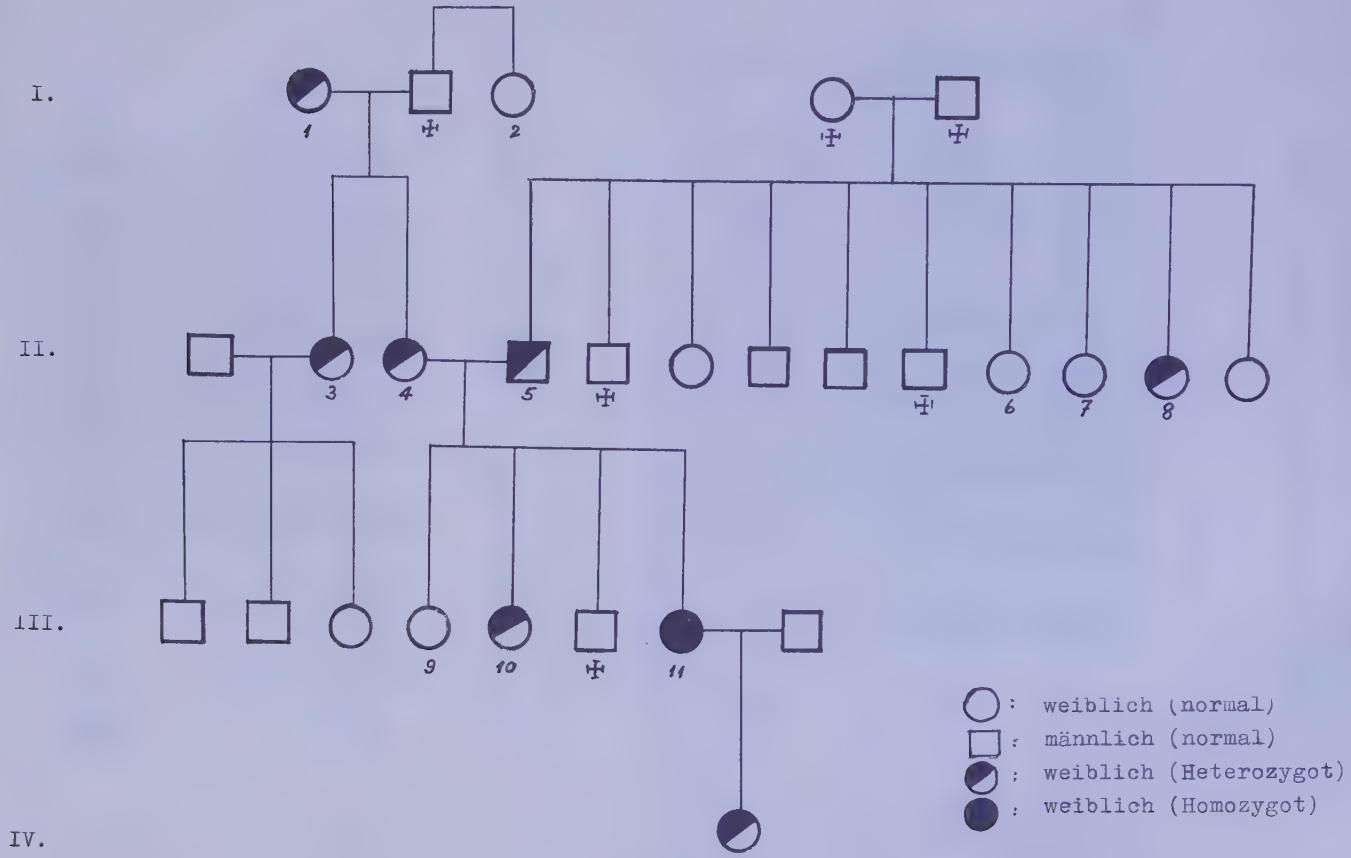


Abb. 6: Stammbaum der Familie der Patientin Da. Mü.

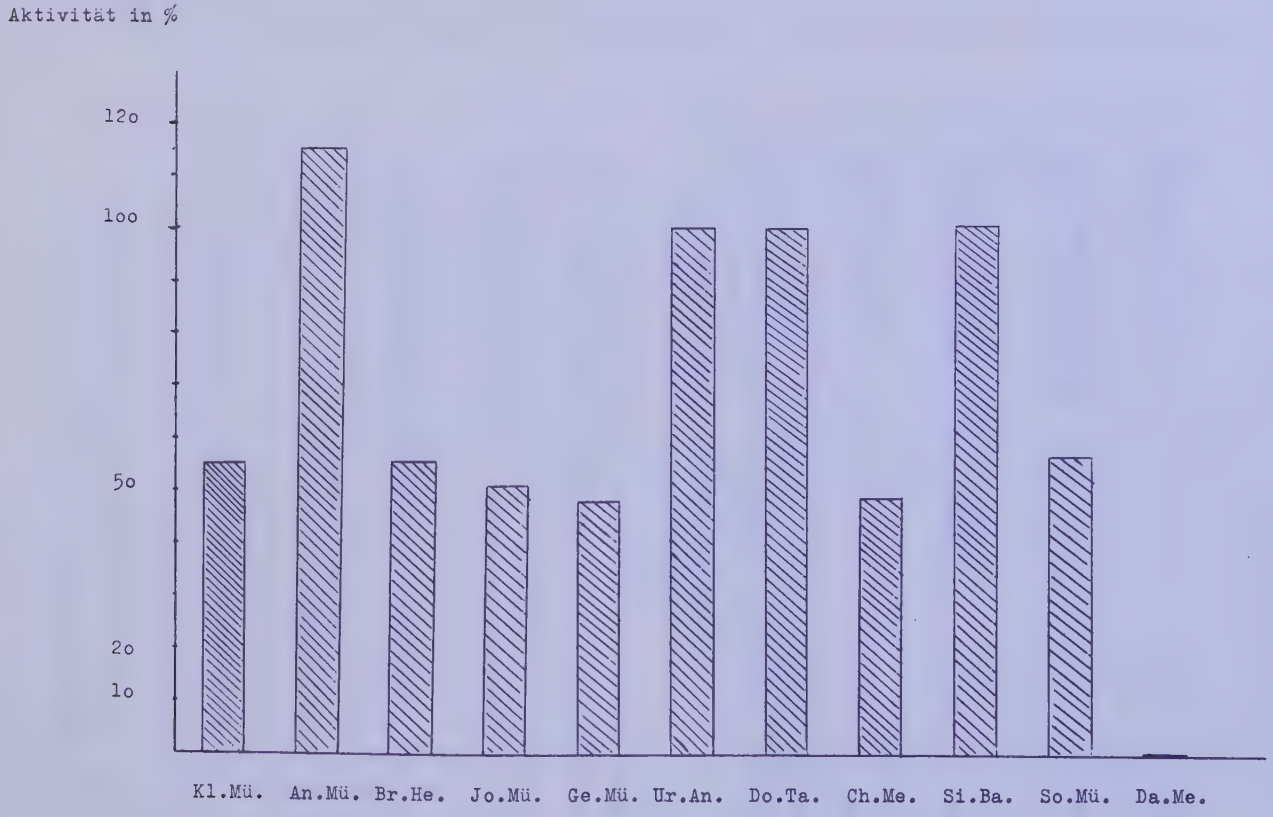


Abb. 7 : Aktivität des Faktors XIII (Untereinheit A) d. Patientin und der Familienangehörigen

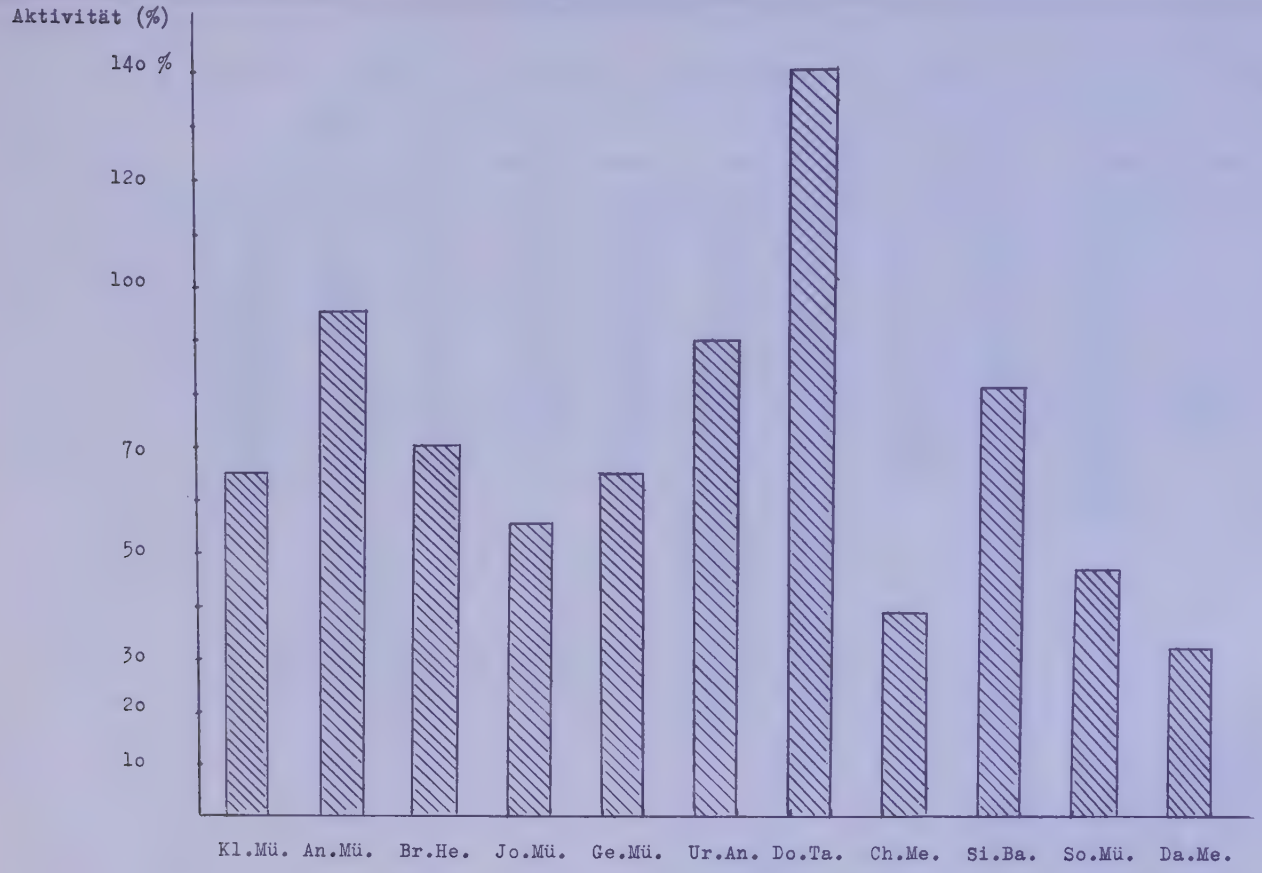


Abb. 8 : Aktivität des Faktors XIII (Untereinheit S) d. Patientin und der Familienangehörigen

3.4. Effekt der Dauersubstitution bei der Patientin Da.Me. für die Jahre 1979/8o, klinischer Bericht.

Die Patientin Da.Me. ist seit der Feststellung des angeborenen Faktor XIII-Mangels mit einer regelmäßigen Substitutionstherapie mit Faktor XIII-Konzentraten alle 4-6 Wochen mit 2.5oo Einheiten substituiert worden. Unter dieser Substitutionstherapie ist die Patientin bisher völlig beschwerdefrei und hat sogar 1979 ein Kind zur Welt gebracht. Während der Schwangerschaft wurde der Substitutionsabstand um ca. 14 Tage verkürzt. Ein detailliertes Protokoll der Substitutionstherapie für die Jahre 1979/8o wird in der folgenden Tabelle gezeigt:

Datum	Faktor XIII-Aktivität		Datum	Faktor XIII-Aktivität	
	vor Substitution	Nach Substitution		vor Substitution	Nach Substitution
21 2 1979	< 10 %	120 %	10 10.1979	120 %	> 120 %
1. 3 1979	40 %	/	2. 11.1979	50 %	/
7 3 1979	40 %	100 %	20 11.1979	50 %	120 %
14 3 1979	30 %	/	13. 12.1979	30 %	> 120 %
27 3 1979	40 %	/	20. 3 1979	30 %	100 %
4. 4.1979	/	> 120 %	8. 1. 1980	30 %	> 120 %
25 4.1979	/	/	30 1. 1980	40 %	> 120 %
2. 5.1979	40 %	> 120 %	6 3. 1980	40 %	> 120 %
16 5.1979	50 %	> 120 %	13. 3. 1980	50 %	/
28. 5. 1979	20 %	> 120 %	28. 3 1980	30 %	120 %
21 6. 1979	40 %	> 120 %	8. 5. 1980	< 10 %	120 %
27 6. 1979	100 %	/	9. 6. 1980	10 %	120 %
4. 7 1979	30 %	> 120 %	30. 6. 1980	50 %	120 %
18. 7 1979	50 %	> 120 %	25 7. 1980	50 %	/
1. 8. 1979	20 %	> 120 %	20. 8. 1980	40 %	> 120 %
15 8. 1979	> 120 %	> 120 %	30. 10. 1980	20 %	> 120 %
5. 9 1979	30 %	/			

3.5. Schwangerschaftsgeschichte und Entbindung (Sectio caesarea)

Bevor der angeborene Faktor XIII-Mangel der Patientin festgestellt wurde, hatte sie zwei Aborte (jeweils 1974 und 1975) gehabt. Die letzte Schwangerschaft der Patientin wurde am 19.2.1979 festgestellt. Unter regelmäßiger Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat (2.5oo Einheiten/alle 14 Tage) waren während der Schwangerschaft keine Blutungen wegen Gerinnungsstörung aufgetreten. In der 27. Schwangerschaftswoche bestand eine Frühgeburtsgefahr wegen Zervixinsuffizienz und vorzeitiger Wehen. Die Schwangerschaft endete am 19.9.1979 (37.SSW) mit sectio caesarea aufgrund "Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode mit schmerzhafter Wehentätigkeit seit Tagen."
Kurz vor der Entbindung (sectio) wurden 2.5oo E. Faktor XIII-Konzentrat (Fibrogammin) i.v. gespritzt, während der sectio noch mal 2.5oo E i.v.. Nach der Entbindung wieder 1.25o E Fibrogammin. Dann wurden alle 24 Stunden 1.25o E. bis zur endgültigen Wundheilung gespritzt. Unter der o.g. Substitutionsmaßnahme wurde die Schwangerschaft symptomfrei beendet. Blutverlust bei sectio betrug ca. 3oo ml, Nachblutung war nicht bekannt.
Das Kind: 272o g, 5o cm, weiblich, Apgar-Index:4/8/9

4. Diskussion:

4.1. Erbgang des Faktor XIII-Mangels

Aus der Anamnese und der Bestimmungen der Faktor XIII-Konzentration mit der Immunelektrophorese nach Laurell wurde gezeigt, daß die Konzentration der Untereinheit A von der Patientin Da.Me. unmeßbar ist, und die von der Untereinheit S in stark reduzierter Konzentration (32%) vorliegt. Aus der Untersuchung der Familienangehörigen in drei Generationen wird folgendes bekannt: Der Vater und die Mutter der Patientin Da.Me. haben beide die Faktor XIII-Untereinheit A-Konzentration unter 5o % deutlich vermindert; die Konzentration von Untereinheit S (Vater: 65 %, Mutter: 55 %) sind auch reduziert. Aufgrund dieser Befunde kann festgestellt werden, daß beide Elternteile für die Erbanlage "heterozygot" sind. Die Großmutter der Patientin (mütterliche Seite) hat die Faktor XIII-Konzentration A: 45 %, S: 65 %, beide Untereinheiten vermindert. Der Großvater (mütterliche Seite) und die Großeltern (väterliche Seite) sind schon verstorben, daher konnten die Faktor XIII-Konzentrationen von ihnen nicht untersucht werden. Die Patientin hat drei Geschwister (ein Bru der und zwei Schwestern): Der Bruder ist 1968 im

Alter von 8 Jahren an Hirnblutung gestorben. Eine Schwester der Patientin (So.Mü.) hat ebenfalls reduzierte Faktor XIII-Konzentration beider Untereinheiten (A: 55 %, S: 47 %). Eine Schwester des Vaters der Patientin zeigt sich auch mit reduzierter Faktor XIII-Konzentration (A und S). Von diesen o.g. Ergebnissen scheint der Erbgang des angeborenen Faktor XIII-Mangels "autosomal-rezessiv" zu sein. Es besteht keine "Consanguinität" in der Familie.

Über den Erbgang meinte Loewy: "Ob man den Erbgang als rezessiv oder dominant bezeichnet, hängt davon ab, ob man die Situation vom klinischen oder biochemischen Standpunkt aus betrachtet. Vom klinischen Gesichtspunkt ist die Vererbung rezessiv, vom biochemischen Standpunkt eher dominant. Am besten spricht man von einem unvollständig rezessiven Merkmal." (82)

Den Erbgang hielt Lehmann für "intermediär-dominant," d.h., daß der Defekt nur bei Homozygoten klinisch in Erscheinung tritt, dagegen auch bei Heterozygoten mittels geeigneter Methoden nachweisbar ist. (72)

Diese Auffassung kann nicht mehr geteilt werden, vielmehr ist der Erbgang des angeborenen Faktor XIII-Mangels "autosomal-rezessiv". Die Untereinheiten A und S des Faktor XIII-Moleküls werden durch verschiedene Gene kontrolliert. Es besteht sehr wahrscheinlich "genetic linkage" zwischen den

Genen der beiden Untereinheiten, mit variabler "Penetranz" von dem Gen der Untereinheit S. (7) Die meisten Autoren halten aber den Erbgang des totalen kongenitalen Faktor XIII-Mangels für "autosomal-rezessiv", weil Heterozygoten klinisch keine Symptome zeigen. (76)
Board meinte, daß genetisch die zwei Untereinheiten (A u. S) des Faktors XIII Produkte von verschiedenen strukturellen "loci" seien. (77)(78) Es wurde gezeigt, daß beide diese "loci" "polymorphisch" seien und jede mehrere "Allele" haben. (77)(78) In der normalen Population verbindet diese polymorphische Variation nicht mit klinischer Abnormalität. Aber die neueren Studien von Board et al. (1980) und Castle et al. (1981) haben gezeigt, daß manche Fälle von Faktor XIII-Untereinheit A-Mangel durch das Erbe ("inheritance") von entweder einem "null Allel" oder einem "Allel mit unstabilem Produkt" verursacht sein können. (80)

4.2. Die individuelle Entwicklung der Faktor XIII Homozygoten-Symptomatik und klinische Charakteristika sowie biochemische Ursachen:

Das allererste Symptom des angeborenen F. XIII-Mangels ist die verzögerte Nabelschnurblutung. Sie ist bei 100% aller Fälle beschrieben worden. Bis auf die Dysfibrinogenämie weist kein anderes hereditäres Blutungsübel dieses Symptom auf. Auffallend ist die

Haematombildung und Neigung zu Nachblutung nach einem blutungsfreien Intervall von 24-48 Stunden. Folgende Blutungen treten in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit geordnet auf: Weichteilblutungen, Ecchymosen, Hämaturie, Epistaxis und intrazerebrale Blutungen. Die intrazerebrale Blutung nach Bagatelltraumen ist sehr gefürchtet und war vor Einführung der Substitutionstherapie die häufigste Todesursache. Der Bruder unserer Patientin ist 1969 daran gestorben. Verzögerte Wundheilung gehört auch zu den Symptomen des Faktor XIII-Mangels, dazu hatten Beck et al. festgestellt, daß das Faktor XIII-freie Fibrin den Fibroblasten eine schlechtere Wachstumsunterlage bietet als normales. (74) Biel et al. konnten im Tierexperiment am Meerschweinchen feststellen, daß der Faktor XIII einen positiven Einfluß auf die Wundheilung hat. Die Wundnarbenfestigkeit wird erhöht, der Anteil an Störungen im Heilverlauf wird vermindert. (75) Bei Patienten mit kongenitalem Faktor XIII-Mangel fehlt die immunologische Aktivität von Untereinheit A, haben normale oder reduzierte Aktivität von Untereinheit S. (7)(24)(66) Die Lebenserwartung der Homozygoten mit Faktor-XIII-Mangel war deswegen extrem verkürzt. Bei Patientinnen im fertilen Alter verliefen die Regelblutungen meistens normal, aber die Schwangerschaften endeten ohne Substitutionsbehandlung immer mit spontanem Abort. Das ist durch fehlende Haftung zwischen Plazenta und Uteruswand wegen des Faktor XIII-Mangels verursacht.

Unsere Patientin hat bisher zwei Fehlgeburten gehabt.

Wie bei der Einleitung schon erwähnt, ist der Faktor XIII eine Enzymvorstufe, die durch Thrombin in Anwesenheit von Ca^{++} aktiviert wird. Der aktivierte Faktor XIII nimmt an dem letzten Schritt der Blutgerinnung teil. Dieser aktivierte Faktor XIII katalysiert die Quervernetzung ("crosslinking") des löslichen Fibrins zwischen den Fibrinmonomeren durch die "ε-(γ-glutamyl)-lysyl" Isopeptidbindungen. Bei dem angeborenen Faktor XIII-Mangel kann diese zur Stabilisierung des Gerinnsels unerläßliche Quervernetzung nicht entstehen. Als Folge treten Blutungssymptome auf.

4.3. Besserung der Lebenserwartung seit Einführung der Faktor XIII-Substitution:

Früher wurde der angeborene Faktor XIII-Mangel mit Blut- oder Plasmatransfusionen oder mit Infusionen von Cohn-Fraktion I, die Faktor XIII enthält, behandelt. (27) Seit 1970 kann diese Behandlung durch ein Faktor XIII-Konzentrat, welches aus Plazentagewebe gewonnen wird, ersetzt werden. (17) (65) (66) Der aus menschlicher Plazenta gewonnene Faktor XIII ist immunologisch mit dem aus Thrombozyten isolierbarem Protein mit Transglutaminase-Aktivität und mit der Untereinheit A des Plasma-Faktor-XIII identisch. (66)

Seit der Einführung der F. XIII-Substitutionstherapie ist die Lebenserwartung der Patienten mit angeborenem Faktor XIII-Mangel ziemlich gebessert. Unsere Patientin Da. Me. wird seit 1976 mit Faktor XIII-Konzentrat (Fibrogammin) regelmäßig alle 4 bis 6 Wochen mit 2.500 Einheiten substituiert. Bisher ist die Patientin völlig beschwerdefrei und hat sogar 1979 ein Kind zur Welt gebracht. Anti- oder Hemmkörperbildung gegen die substituierte Faktor XIII-Aktivität ist bisher nicht bekannt. Die fehlende Antikörperbildung nach langdauernder Substitution nach der Meinung von Trobisch et al. hängt möglicherweise damit zusammen, daß der substituierte Faktor XIII sich an das Trägerprotein S im Plasma anlagert und dadurch im Organismus keine antigene Wirkung mehr entfaltet. (66) Für die relativ lange Halbwertzeit der Faktor XIII-Untereinheit A (3 - 7 Tage) ist eine Intervall-Substitutionstherapie besonders geeignet.

4.4 Schwangerschaft und Aborte bei Homozygoten:

Die Schwangerschaften bei Patientinnen mit kongenitalem Faktor XIII-Mangel (homozygote Erbanlage) sind besonders durch diese hämorrhagische Diathese gefährdet. Die Schwangerschaften bei Homozygoten des Faktor XIII-Mangels endeten ohne Substitution immer mit spontanen Aborten.

Bei gerinnungsgesunden Schwangeren konnte Schander (1975) einen kontinuierlichen Anstieg der Fibrin-Fibrinogen-Abbauprodukte im Serum während der Schwangerschaft nachweisen. (81) Ob dies auch für die Schwangere mit Koagulopathie gilt, ist noch nachzuweisen. Unsere Patientin Da. Me. hat vor der Substitutionstherapie zwei Fehlgeburten gehabt. Die letzte (dritte) Schwangerschaft kam nach der Feststellung des angeborenen F. XIII-Mangels. Unter regelmäßiger Substitution (das Intervall ist während der Schwangerschaft verkürzt: 2.500 E/alle 14 Tage) sind während der Schwangerschaft keine Blutungssymptome wegen Koagulopathie aufgetreten. Die Gravidität wurde in der 37. Schwangerschaftswoche durch eine sectio caesarea wegen "Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode mit schmerzhafter Wehentätigkeit seit Tagen" beendet. Es schien, daß die Indikation zur Schnittentbindung nichts mit der Koagulopathie zu tun hatte. Diese Schnittentbindung ist unter schon erwähnter intensiver Substitutionsmaßnahme völlig komplikationsfrei verlaufen.

5. Zusammenfassung:

5.1. Erbgang des angeborenen Faktor XIII-Mangels: vom biochemischen Standpunkt "intermediär-dominant", vom klinischen Standpunkt "autosomal-rezessiv".

5.2. Blutungsneigung bei angeborenem F. XIII-Mangel: Die verzögerte Nabelschnurblutung ist das häufigste Symptom. Außerdem treten folgende Blutungstypen auf: Weichteilblutungen, Ecchymosen, Hämaturie, Epistaxis und intrazerebrale Blutungen.

5.3. Biochemische Ursache der Blutungsneigungen ist die fehlende Entstehung der zur Stabilisierung des Blutgerinnsels (Fibrinmonomeren) unerläßliche Quervernetzung durch die "ε-(γ-glutamyl)-lysyl" Isopeptidbindungen.

5.4. Lebenserwartung der homozygoten Kranken vor der Einführung der Substitutionstherapie ist wegen der Blutungsneigungen sehr ungünstig, vor allem die lebensbedrohliche intrazerebrale Blutung nach Bagatelltraumen.

5.5 Nach der Einführung der Substitutionstherapie ist die Lebenserwartung sehr viel gebessert. Unsere Patientin ist seit der Substitutionstherapie völlig symptomfrei und hat inzwischen ein Kind zur Welt gebracht.

5.6. Aborte und Schwangerschaften bei Homozygoten:

Die Schwangerschaften bei Homozygoten endeten ohne Substitution immer mit Aborten. Dieses Problem ist durch richtige intensive Substitutionstherapie völlig zu überwinden.

5.7. Art der Substitutionstherapie:

Blut- oder Plasmatransfusionen, Infusionen mit Cohn-Fraktion I, Kryopräzipitat. Seit 1970 kann diese Behandlung durch Faktor XIII-Konzentrat ersetzt werden.

6. Literatur:

1. Arends T., Guevara J.M., Rangel J.R.: Congenital deficiency of fibrinstabilizing factor. Acta haemat. 40:329-335 (1968)

2. Amris C.J., Raneck L.: A case of fibrin stabilizing factor (factor XIII) deficiency. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 14:332 (1965)

3. Aziz M.A., Siddiqui A.R.: Congenital deficiency of fibrinstabilizing factor (factor XIII). A report of four cases (two families) and family members. Blood 40:11-15 (1972)

4. Amris C.J., Hilden M.: Treatment of Factor XIII deficiency with cryoprecipitate. Thrombos. Diathes. haemorrh. 20:528 (1968)

5. Banerjee D., Mosesson M.W.: Characteristics of platelet protransglutaminase (factor XIII) -binding activity in human plasma. Thrombosis and Haemostasis V. Congress. Thromb. Diath. haemorrh. 34:549 (1975)

6. Barbui T., Cartei G. et al: Electroimmunoassay of plasma subunits A and S in a case of congenital fibrin stabilizing factor deficiency. Thromb. Diath. haemorrh. 32:124-131 (1974)

7. Barbui T., Rodeghiero F., Dini E., et al: Subunits A and S inheritance in four families with congenital factor XIII deficiency. Br. J. Haemat. 38:267-271 (1978)

8. Barkan G., Gaspar A.: Zur Frage der Reversibilität der Fibringerinnung. Biochem. Ztschr. 139:291 (1923)

9. Barry A., Delage J.M.: Congenital deficiency of fibrin-stabilizing factor. Observation of a new case. New Engl. J. Med. 272:943 (1965)

10. Bleyl U.: Virchows Arch. path. Anat. 342:199 (1967)

11. Bohn H., Haupt H.: Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti-Faktor XIII Serum. Thrombos. Diathes. haemorrh. 19:309 (1968)

12. Bohn H., Schwick H.G.: Isolierung und Charakterisierung eines fibrinstabilisierenden Faktors aus menschlichen Placenten. Arzneim.-Forsch. 21:10 (1970)

13. Bohn H.: Thromb. Diathes. haemorrh. 23:455 (1970)

14. Bohn H., Schwick H.G.: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21:1432 (1971)

15. Bohn H.: Immunchemical studies on the fibrin stabilizing factor from human plasma and platelets. Blut 22:237 (1971)

16. Bohn H.: Comparative Studies on the Fibrin-stabilizing factors from human plasma, platelets and placentas. Annals New York Academy of Science. Conference on the Biol. Role of the Clot Stabilizing Enzymes. New York 1971.

17. Bohn H., Haupt H., Kranz T.: Die molekulare Struktur der fibrinstabilisierenden Faktoren des Menschen I. Blut 25:235-248 (1972)

18. Bohn H., Becker W., Trobisch H.: Die molekulare Struktur der fibrinstabilisierenden Faktoren des Menschen II. Blut 26:303-311 (1973)

19. Britten A.F.H.: Congenital deficiency of factor XIII (fibrin stabilizing factor). Am. J. Med. 43:751 (1967)

20. Buluk K., Januszko T., Olbromski J.: Conversion of fibrin to desmofibrin. Nature 191:1093 (1961)

21. Clarke H.G.M., Freemann T.: Quantitative immunoelectrophoresis of human serum proteins. Clin. Sci. 35:403-413 (1968)

22. Duckert F., Jung F., Schmerling D.H.: A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor XIII deficiency. Thromb. Diath. haemorrh. 5:179-186 (1960)

23. Duckert F.: The fibrin stabilizing factor (FSF). Haematologica 7 (1965), 58

24. Duckert F.: Documentation of the plasma factor XIII deficiency in man. Ann. N. Y. Acad. Sci. 202:190 (1972)

25. Duckert F.: The Fibrin stabilizing Factor, Factor XIII. Blut 26:177-179 (1973)

26. Dvilansky A., Britten F.H., Loewy A.G.: Factor XIII. Assay by an isotopic method. Brit. J. Haemat. 18:399 (1970)

27. Egbring R., Andrassy K., Egli H., Meyer-Lindenberg H.: Untersuchungen bei zwei Patienten mit kongenitalem Factor XIII-Mangel (Zugleich ein Beitrag zur Problematik der Bestimmung des F. XIII). Thrombos. Diathes. haemorrh. 23:313 (1970)

28. Egbring R., Schmidt W., Havemann K.: Die vereinfachte radiologische Faktor XIII-Bestimmung und ihre klinische Anwendung bei kongenitalem Faktor XIII-Mangel. Blut 27:6 (1973)

29. Egbring R., Schmidt W., Havemann K., Fuchs G.: Factor XIII deficiency in congenital and acquired coagulation disorders. Vth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Paris 1975

30. Egbring R., Andrassey K., Havemann K., Fuchs G., Ruf B., Schander K., Trobisch H.: Experience with long term treatment of congenital factor XIII deficiency with factor XIII concentrate.

31. Fisher S., Rikover M., Naor S.: Factor XIII deficiency with severe haemorrhagic diathesis. Blood 28:34 (1966)

32. Francis J., Todd P.: A case of congenital factor XIII deficiency diagnosed in a neonate and its management. Br. med. J. II:1532 (1978)

33. Francis J.L., Todd P.J.: Factor XIII Deficiency. A Family study by Measurement of Factor XIII Subunits A and S. Acta haemat. 62:167-172 (1979)

33 a. Fuller G.M. Doolittle R.F.: The Formation of crosslinked fibrins: evidence for the involvement of lysine -ε - amino groups. Biochem. biophys. Res. Comm. 25:694 (1966)

34. Girolami A., Burul A., Sticchi A.: Congenital deficiency of factor XIII with normal subunit S and lack of subunit A. Acta haemat. 58:17-26 (1977)

35. Girolami A., Burul A., Fabris F., Betterle C.: A tentative classification of factor XIII deficiency in two groups. Acta haemat. 58:318-320 (1977)

36. Greenberg L.H., Schiffmann S., St. Wong Y.S.: Factor-XIII-deficiency. J. Am. med. Ass. 209:269 (1969)

37. Hampton J.W., et al: Hereditary Aspects of Fibrin cross-linking. Ann. N.Y. Acad. Sci.

38. Haustein U.F.: Derm. Mschr. 155:293 (1969)

39. Ikkala E., Nevanlinna H.R.: Congenital deficiency of fibrin stabilizing factor. Thrombos. Diath. haemorrh. 7:567 (1962)

40. Ikkala E., Myllyla G., Nevanlinna H.R.: Transfusion therapy in factor XIII (F S F) deficiency. Scand. J. Haemat. 1:308 (1964)

41. Ikkala E., Myllyla G., Nevanlinna H.R.: Transfusion therapy in Factor XIII (FSF) deficiency. Scand. J. Haemat. 1:308 (1968)

42. Ikkala E., Myllyla G., Nevanlinna H.R.: Rare congenital coagulation factor defects in Finland. Scand. J. Haemat. 8:210 (1971)

43. Ikkala E.: Transfusion therapy in congenital deficiency of factor XIII. Ann. N.Y. Adac. Sci. 202:200 (1972)

44. Josso R., Prou-Warthelle O., Soulier J.P.: Haemorrhagic diathesis with congenital lack of FSF (Factor XIII) Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg) Suppl. 13:123 (1964)

45. Laki K., Lorand L.: On the solubility of fibrin clots. Science 108:280 (1948)

46. Laurell L.B.: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. Analyt. Biochem. 15:45 (1966)

47. Loewy A.G., Edsall J.T.: Studies on the formation of ureainsoluble fibrin. J. Biol. Chem., 211:829 (1954).

48. Loewy A.G.: Thromb Diathes haemorrh. (Stuttg) Suppl 13:109 (1964)

49. Loewy A.G., Dahlberg J.E., Dorwart W.V., Jr. Weber M.J., Eisele J.A.: A transmidase mechanism for insoluble fibrin formation. Biochem. Biophys. 15:177 (1964)

50. Loewy A.G., Matacic S., Dasnell J.H.: Transaminase activity of the enzyme responsible for insoluble fibrin formation. Arch. Biochem., 113:435 (1966)

51. Loewy A.G.: Thrombos. Diathes haemorrh. (Stuttg) Suppl. 28:1 (1968) - Matacic S., Loewy A.G., Biochem. Biophys. Res. Comm 30:356 (1968)

52. Loewy A.G.: New York Acad. Aci.: Conference on the biol. role of the clot stabilizing enzymes Nov. 1971.

53. Lorand L.; Properties of the fibrin stabilizing factor (FSF). Thromb. et Diath. Haemorrh. 7 (suppl.):238 (1962)

54. Lorand L., Konishi K., Jacobsen A.: Nature 194:1148 (1962)

55. Lorand L, Konishi K.,: Activition of the fibrin stabilizing factor of plasma by thrombin. Arch. Biochem. 105:58 (1964)

56. Mc Donagh J., Kiesselbach T.H., Wagner R.H.: Site of Synthesis of Factor XIII

57. Mc Donagh R.P. Jr., Mc Donagh J., Blombäck M., Blombäck B.: Crosslinking of Human fibrin: Evidence for intermolecular crosslinking involving γ-Chains. Febs Letters 14 No. 1:33-36 (1971)

58. Mellan by, pratt: Proc. Roy. Soc. B. 128:201 (1939-40)

59. Nussbaum M., Morse B.S.: Decreased fibrin stabilization in liver disease. In Proc. IX. Cong. Internat. Soc. Haemat., Mexico City Sept. 9-15. 1962. New York and London, Intercontinental medical Book Corp. (1963)

60. Nussbaum M., Morse B.S.: Plasma Fibrin Stabilizing Factor Activity in various Diseases Blood Vol. 23 No. 5 (1964)

61. Pisano J.J., Finlayson J.S., Peyton M.P.: Crosslink in fibrin polymerized by factor XIII: ε-(γ-glutamyl)-Lysine. Science 160:892 (1968)

62. Robbins K.C.: Am J. Phys. 142:581 (1944)

63. Schwartz M.L., Pizzo S.V., Hill R.L., Mc Kee P.A.: J. Biol. Chem. 246:5851 (1971)

64. Tillett. Garner: J. exp. med. 58:485 (1933)

65. Trobisch H., Egbring R.: Substitution mit einem Factor XIII Konzentrat bei kongenitalem Factor XIII-Mangel. Dtsch. Med. Wschr. 97:499 (1972)

66. Trobisch H., Egbring R., Andrassy K., et al.: Erfahrungen bei der Langzeitbehandlung des angeborenen Factor XIII-Mangels mit Factor XIII-Konzentrat. Blut 33:367 (1976)

67. Loewy A.G.: Wirkungsmechanismus des Factors XIII. Fibrin stabilisierender Faktor, Struktur des Blutgerinnsels. Krebs u. Blutgerinnung. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1968, Seite 1-12.

68. Pisano J.J., Finlayson J.S., Peyton M.P., Nagai Y.: ε-(γ-glutamyl)-lysine in fibrin: lack of crosslink formation in factor XIII deficiency. Proc. Nat. Acad. Sci. U S A 68. 4:770 (1971)

69. Lorand L.: Physiological Crosslinking of fibrin Transactions of the conference Held under the Anspices of the International Committee on Haemostasis and Thrombosis princeton, New Jersey. U S A. Nor. 24-26 (1968)

70. Pisano J.J., Bronzert T.J., Peyton M.P. Finlayson J.S.: ε-(γ-glutamyl)-lysine crosslinks: determination in fibrin from normal and factor XIII-deficient individuals Ann. N.Y. Acad. Sci. 202:98-106 (1972)

71. Lorand L., Gray A.J., et al: Dissociation of the subunit structure of fibrin stabilizing factor during activation of the Zymogen. Biochem. biophys. Res. Commun. 56:914-922 (1974)

72. Lehmann H.: Diskussionsbemerkung im "Fibrin-stabilisierenden Faktor". Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart) Suppl. 28:48 (1968)

73. Ikkala E.: Klinische Aspekte zum Faktor XIII-Defekt. Schatter-Verlag. Stuttgart. (1968)

74. Beck E., Duckert F., Ernst M.: The Influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in Vitro and wound healing. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart) 6:485 (1961)

75. Biel H., Bohn H., Ronneberger H., Zwisler O.: Beschleunigung der Wundheilung durch F. XIII der Blutgerinnung. Arzneimittel-Forschung 21. Jahrgang, Heft 10 (1971)

76. Ratnoff O.D., Steinberg A.G.: Fibrin cross-linkage and heredity. Annals of the New York Academy of Sciences 202:186 (1972)

77. Board P.G.: Polymorphism of the A subunit of coagulation factor XIII. Amer. J. human. Genet. 31:116 (1979)

78. Board P.G.: Polymorphism of the B subunit of coagulation factor XIII. Amer. J. human. Genet. 32:348 (1980)

79. Board P.G., Coggan M., Hamer J.: An electrophoretic and quantitative analysis of coagulation factor XIII in normal and deficient Subjects. Br. J. Haematol. 45:633 (1980)

80. Board P.G., Coggan M.: Polymorphism of the A Subunit of Coagulation Factor XIII in the Pacific Region. Description of New Phenotypes. Human Genetics 59:135 (1981)

81. Schander K., Sorger M., Rehm A.: Untersuchung zur Differenzierung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes während der Schwangerschaft und der Geburt. Vortrag geh. VII. Akad. Tag. deutschspr. Hochschullehrer i.d. Gyn. u. Gebh., München, Juni 1975.

82. Loewy A.G.: Diskussionsbemerkung im "Fibrin stabilisierenden Faktor". Thrombos. Diath. haemorrh. (Stuttgart) Suppl. 28:45 (1968)

Herrn Prof. Dr. H. Trobisch danke ich ganz herzlich für seine zahlreichen Ratschläge und seine Hilfsbereitschaft beim Entstehen dieser Arbeit.

Lebenslauf

Ich wurde am 29.August 1950 in Taipei/Taiwan, Republik China, geboren als dritter Sohn von Generalmajor Hsueh-yen Chao und seiner Ehefrau Wen-ru, geb. Lu.

Im Juli 1968 legte ich in Taipei die Reifeprüfung ab und begann das Studium der Biologie/Chemie an der National-Taiwan-Universität; dort bestand ich im Juli 1973 die Abschlußprüfung ("Bachelor of Science").

Nach dem Militärdienst (von Juli 1973 bis Mai 1975) arbeitete ich an einem naturwissenschaftlichen Forschungsinstitut in Taiwan für ein Jahr.

Im November 1976 bin ich nach Deutschland gekommen. Mit dem Sommersemester 1977 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf, das ich mit dem Staatsexamen (die 3. ärztliche Prüfung) am 15.November 1983 in Düsseldorf erfolgreich abschloß.

Seit dem 1.Februar 1984 bin ich als Assistenzarzt in der gynäkologischen Abteilung der städtischen Kliniken Duisburg tätig.

Ich bin verheiratet und habe zwei Töchter.